DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.06.039
第24卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 6
2002年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2002

文章编号:1000-5404(2002)06-0719-03

论著

失血性休克时脾脏TNF和IL-6生成的变化及氧合液复苏对其逆转作用

周其全[1],王伦安[1],陈玉魁[2],高丽菊[2],张 峙[1],张 鹏[1],李宜成[2] ([1]第三军医大学成都军医学院机能教研室,成都 610083;[2]解放军兰州医学高等专科学校教务部,兰州 730020)

提 要:目的 探讨失血性休克对脾脏细胞因子生成的影响及氧合液复苏的调节作用。方法 取失血性休克家犬动静脉血及脾组织匀浆放免法测定肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-6(IL-6)水平。结果 休克后动脉及脾静脉血浆中TNF和IL-6水平明显降低,休克复苏后动静脉血浆中TNF和IL-6水平均明显升高,休克脾组织中TNF和IL-6水平明显增高,休克复苏后脾组织中TNF和IL-6水平进一步增高。结论 失血性休克可影响TNF和IL-6的生成和释放,氧合液复苏能较好的恢复其作用。

关键词:失血性休克;脾脏;肿瘤坏死因子;白细胞介素-6;生成/释放
中图法分类号:R392.11;R605.971 文献标识码:A

Productions of tumor necrosis factor and interleukin-6 in spleen of dogs under hemorrhagic shock and reversal effect of oxygenated solution resuscitation on the event

ZHOU Qi-quan, WANG Lun-an, CHEN Yu-kui, GAO Li-ju, ZHANG Qi, ZHANG Peng, LI Yi-cheng (Department of Human Body Functions, Chengdu Medical College of Third Military Medical University, Chengdu 610083, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of hemorrhagic shock on the productions of the cytokines and protective effect of oxygenated solution resuscitation. Methods The dogs were inflicted to establish hemorrhagic shock model. The tumor necrosis factor (TNF) and interleukin-6 (IL-6) contents of arterial plasma and spleen venous plasma as well as spleen tissues in dogs were determined with radioimmunoassay. Results The plasma TNF and IL-6 contents in arteries and spleen veins after shock was obvious reduced, but after shock resuscitation, the plasma TNF and IL-6 contents in arteries and spleen veins were obvious increased. The TNF and IL-6 contents in tye spleen tissue after shock were increased significantly, the TNF and IL-6 level in spleen tissue after shock resuscitation not only had no reduce but further increased. Conclusion The hemorrhagic shock may lead to the reduce of spleen functions, and further affect the production and release of TNF and IL-6 in spleen tissue. Oxygenated solution resuscitation can revive the immunodepression to some extents after shock.

Key words: hemorrhagic shock; spleen; tumor necrosis factor; interleukin-6; prodution/release

近年来的研究表明,失血性休克与细胞因子反应之间存在着密切的内在联系,不仅单纯失血性休克可引起细胞因子的产生和释放,而且在复苏后,休克诱生的细胞因子仍然继续存在。这些细胞因子在休克过程中互相诱生,协同作用,对休克的发生发展具有重要影响。肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-6(IL-6)是休克时释放的两种重要的细胞因子,它们在休克发生中的作用已引起人们的高度重视[1],为此我们研究观察了失血性休克对脾脏TNF和IL-6生成的影响及氧合液复苏的调节作用。

1 材料和方法

1.1 动物

健康杂种家犬21只,雌雄不拘,体重10~20 kg,全部购自兰州市榆中县和平乡。

1.2 试剂

TNF和IL-6检测试剂盒购自北京东亚免疫技术研究所,氧合液在临用前自行配制,为正压加氧的高渗高胶液。

1.3 动物处理

取家犬21只,随机分为3组,每组7只。单纯休克组动物静脉麻醉(3.5%戊巴比妥纳,1 ml/kg,股静脉注射)后,按Weiggers法复制成失血性休克模型;假休克组(对照组)动物麻醉后分别作颈动脉和脾静脉插管,但不放血;休克治疗组动物麻醉后分别插管并按Weiggers法复制失血性休克模型,休克30 min后给以氧合高渗高胶液治疗,液体量按10 ml·kg^{-1}·h^{-1}输入。

1.4 细胞因子测定

三组动物分别在休克或休克治疗2 h和固定后2 h由颈动脉和脾静脉插管取血测定血浆TNF和IL-6水平。动静脉取血后分别处死各组动物,迅速解剖取脾脏组织匀浆后测定上述细胞因子。测定方法采用放射免疫法,严格按说明书专人操作,由双通道全自动γ计数仪直接给出标准曲线和样本浓度。

1.5 统计学处理

数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用配对资料t检验作组间差异显著性检验。

2 结果

2.1 休克及休克治疗后动脉血浆TNF和IL-6的变化

从表1可以看出,休克后动脉血浆中TNF和IL-6水平明显降低,与对照组比较有显著性差异($P<0.05$)。而休克复苏后

基金项目:全军医药卫生课题面上项目(96D049)
作者简介:周其全(1952-),男,陕西省镇巴县人,教授,主要从事休克与微循环方面的研究,发表论文170余篇。电话:(028)6571072
收稿日期:2001-07-06;修回日期:2001-10-21

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

动脉血浆 TNF 和 IL-6 水平均明显升高，接近对照组水平，与单纯休克组比较有非常显著性（$P<0.01$）。

表 1 休克早期动脉血浆 TNF 和 IL-6 水平测定结果（$\bar{x}\pm s$）

Tab 1 Determination of TNF and IL-6 contents in arterial and venous plasma of dogs at early stage of shock（$\bar{x}\pm s$）

Group	n	Arterial Plasma		Venous plasma	
		TNF	IL-6	TNF	IL-6
Simple shock	7	2.231±0.432	128.908±13.248	2.879±0.528	182.223±29.107
Blank control	7	3.391±0.442 *	420.814±27.416 **	3.322±0.676 *	245.116±19.182 *
Treatment	7	3.173±0.541 *	408.807±27.364 **	3.738±0.361 *	221.226±19.043 *

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* simple shock

2.2 休克及休克治疗后静脉血浆 TNF 和 IL-6 的变化

休克或休克治疗后 2 h 由脾静脉取血测定血浆 TNF 和 IL-6 水平，从表 1 可见，休克组静脉血浆 TNF 和 IL-6 水平较对照组有明显降低，两组比较有显著性差异（$P<0.05$）；氧合液复苏后静脉血浆中 TNF 和 IL-6 水平均有增高，与休克组比较有显著性差异（$P<0.05$），但与对照组比较无显著差异。

2.3 休克及休克治疗后脾组织中 TNF 和 IL-6 的变化

休克及休克复苏后 2 h 取脾组织匀浆测定 TNF 和 IL-6 水平见表 2，结果是休克组 TNF 和 IL-6 水平较对照组增高，休克治疗后脾组织中 TNF 和 IL-6 水平并未降低，反而比单纯休克组增高。

表 2 休克及休克治疗后脾组织中 TNF 和 IL-6 水平测定结果（$\bar{x}\pm s$）

Tab 2 Determination of TNF and IL-6 contents in the spleen tissues of dogs under shock and after shock treatment（$\bar{x}\pm s$）

Group	n	TNF(ng/mg)	IL-6(ng/mg)
Simple shock	7	4.083±0.897	555.317±21.367
Blank control	7	2.833±0.689 **	529.189±28.847
Treatment	7	4.105±0.951 △△	628.391±22.142 *△

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* simple shock；△：$P<0.05$，△△：$P<0.01$ *vs* blank control

3 讨论

肿瘤坏死因子（Tumor necrosis factor，TNF）和白细胞介素-6（Interleukin-6，IL-6）是 80 年代后期发现的由巨噬细胞和体内其它细胞产生的一种重要细胞因子，具有多种生物学效应，主要介导抗肿瘤和调节机体的免疫功能。近年的研究相继证明，TNF 和 IL-6 的产生与释放与失血性休克的发生有着密切的关系，与休克的转归和多器官功能障碍的发生也有着密切的内在联系。脾脏是体内最大的免疫器官，担负着重要的免疫调节功能，不仅在细胞免疫和体液免疫中具有重要作用，而且也是血液过滤器，由血液进入体内的各种病原体都可被隔离过滤，最终被吞噬清除。脾脏作为机体的重要屏障在出血性休克时也具有重要作用，它可阻止细菌或内毒素过早地进入血液。出血性休克时，由于肠道粘膜屏障功能因缺血而降低，细菌及其内毒素可由肠腔入血[2]，此时脾脏和肠系膜淋巴结可作为第二道屏障暂时阻止肠道细菌入血。如果休克得不到及时救治，持续地组织低灌流使脾脏免疫功能和滤过功能减弱，就可使细菌及其产物入血，最终导致败血症或多器官功能障碍，因此脾脏在失血性休克的发生发展中也具重要作用。但长期以来对脾脏在失血性休克中的作用很少引起人们重视，因此对脾脏在失血性休克时 TNF 和 IL-6 释放中的作用更鲜为人所知。进入 90 年代以后，一些研究者才把研究目标转移到脾脏上来，Ayala 等[3]首先发现，小鼠失血性休克及复苏后 1 h，肝脏 Kupffer 细胞产生 TNFa 的能力明显增强，而脾细胞产生 TNFa 的能力却被明显抑制。Ayala 等的实验进一步发现小鼠失血性休克及复苏后肝脏 kupffer 细胞产生 IL-6 的能力显著提高，脾脏巨噬细胞产生 IL-6 的能力在休克及复苏后也明显增强，因此认为失血性休克对脾脏 TNF 和 IL-6 的生成有直接影响。Schroder 等[4]的实验进一步支持了上述结果，他发现在失血性休克刺激下能引起腹腔单核细胞释放 TNF 增高，但不引起脾脏巨噬细胞释放 TNF 增高，却能引起脾脏巨噬细胞释放 IL-6 显著增加。

Malina 等[5]实验发现，失血性休克早期随着血中 TNF 水平显著升高，而脾、肺、心肌组织中 TNF 水平也相应增高。Xu 等[6]则发现伴有创伤的失血性休克较单纯创伤或失血性休克更容易引起严重及持续地免疫功能低下。他发现伴有创伤的失血性休克其脾细胞增殖能力、脾细胞淋巴因子释放、脾和腹腔巨噬细胞细胞因子的释放能力均是降低的，至创伤失血后 7～10 d 血浆中仍测不出 TNF 和 IL-6 水平。我们的实验与 Xu 的实验有相似的结果，所不同的是失血性休克早期从颈动脉和脾静脉取血测定 TNF 和 IL-6 水平都是降低的，而脾组织中 TNF 和 IL-6 水平却是增高的，这说明休克后脾脏免疫功能是降低的，对 TNF 和 IL-6 的生成和释放是减少的。

有关失血性休克后脾脏免疫功能降低的机制未曾阐明，Tymchenko 等[7]认为失血性休克时的脾脏免疫功能低下与一种低分子物质有关，他们从出血性休克动物的血液中分离出一种低分子物质，分子量约 800～1 000，并发现这种低分子物质能降低心肌的收缩功能、干扰能量代谢、抑制脾脏的抗体形成，并具有对外周血淋巴细胞的细胞毒作用。Wichmann 等[8]则认为在创伤失血后的脾脏巨噬细胞免疫功能降低与性别有关，他发现在失血性休克后雄性动物的 IL-1、IL-2、IL-3、IL-6 的释放和脾细胞的增殖能力都降低，相反雌性动物的免疫反应却是增强的。Angele 等[9]进一步发现失血性休克后雄性的免疫反应低下与性激素有关，他发现雄性的高睾酮与低雌二醇水平在正常情况下是必需的，但在创伤失血后且有损于雄性的免疫功能。因此该作者建议对创伤失血性休克病人应给于睾酮受体阻滞剂— Flatamide 或雌激素来预防其免疫抑制。也

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

有实验证实催乳激素 Metoclopramide 对恢复失血性休克引起的脾巨噬细胞免疫功能低下有一定作用[10]。Coimbra 等[11]实验证实, 高渗盐水能恢复失血性休克引起的免疫功能低下, 可以改善细胞介导的免疫功能, 提高 IL-1、IL-2 、IL-3 、IL-6 、IL-8 的水平, 显著降低 IL-4 和 PGE2 水平 , 从而逆转失血性休克引起的 T 细胞抑制。本实验进一步证实氧合高渗盐溶液也具有同样作用, 不仅能提高 TNF 和 IL-6 水平, 而且复苏效果更好, 因此更有利于休克的复苏。

参考文献:

[1] 蒋建新, 陈惠孙, 朱佩芳, 等. 细胞因子与失血性休克Ⅰ: 细胞因子的产生及其作用[J]. 解放军医学情报, 1996, 10(5): 265—268.

[2] Backer J W, Deitch E A, Li M, *et al*. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut[J]. J Trauma, 1988, 28(7): 896—906.

[3] Ayala A, Kisala J M, Feit J A, *et al*. Differential effects of hemorrhage on kupffer cells: Decrease antigen presentation despite increased inflammatary cytokine(IL-1, IL-6 and TNF) release[J]. Cytokine, 1992, 4(1): 66—75.

[4] Schroder J, Kahlke V, Fandrich F, *et al*. Tumor necrosis factor-alpha hyporesponsiveness of rat intestinal mononuclear cells and whole portal venous blood after hemorrhagic[J]. Crit Care Med, 1998, 26(3): 526—532.

[5] Molina P E, Malek S, Lang C H, *et al*. Early organ specific hemorrhage induced increase in tissue cytokine content: associated neurohormonal and opioid alterations[J]. Neuroimmunomodulation, 1997, 4(1): 28—36.

[6] Xu Y X, Ayala A, Chaudry I H. Prolong immunodepression after trauma and hemorrhagic[J]. J Trauma 1998, 44(2): 335—341.

[7] Tymchenko A S, Korolov L U N. The dynamic accumulation of a low molecular physiologically active depresser factor and its biological effects in hemorrhagic[J]. Fizil Zh, 1992, 38(4): 75—81.

[8] Wichmann M W, Zelliweger R, Demaso C M, *et al*. Enhanced immune responses in females, as opposed to decreased responses in males following hemorrhagic shock and resuscitation[J]. Cytokine, 1996, 8(11): 853—863.

[9] Angele M K, Ayala A, Monfils B A, *et al*. Testosterone and/or low estradiol; normally reguired but harmful immunologically for males after trauma hemorrhagic[J]. J Trauma, 1998, 44(1): 78—85.

[10] Zelliweger R, Wichmann M W, Ayala A, *et al*. Metoclopramide: a novel and safe immunomodulating agant for restoring the depressed macrophage immune function after hemorrhage[J]. J Trauma, 1998, 44(1): 70—77.

[11] Coimbra R, Junger W G, Hoyt D B, *et al*. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage induced immunosuppression by decreasing postaglandin E2 and interleukin-4 production[J]. J Surg Res, 1996, 64(2): 203—209.

(编辑　郭建秀)

(上接 718 页)

1　材料和方法

使用设备为 SIEMENS ART CT 机。所选择的 67 例 CT 病人为连续三个月的各类急诊腹部 CT 扫描病人。按病因可分为腹部外伤和各种情况的急腹症, 外伤主要有车祸伤、摔伤、刀伤、打击伤等; 急腹症以急性胰腺炎、胆囊炎及各类腹痛多见。按年龄将超过 60 岁的病例归为 A 组, 其余的为 B 组。按影像质量将 CT 片分为优、良、中、差, 并对影响 CT 片及 CT 扫描的各种原因进行分析。

优: 指 CT 扫描图像质量完好, 无各种伪影及各种体表异物, 完全符合诊断标准的要求。良: 指 CT 扫描质量较好, 个别层面有呼吸伪影或轻微的移动伪影, 或有小的异物, 基本达到诊断的要求。中: 指部分扫描层面有呼吸伪影或移动伪影, 或有小的异物, 但仍有一定的诊断价值。差: 指扫描图像中的许多层面有严重的呼吸伪影或移动伪影, 致使无法诊断。

对计数资料用 χ^2 检验。

2　结果

67 例病人中, 60 岁以下的有 47 人, 为 B 组。60 岁以上的 20 人为 A 组。CT 扫描质量见表 1。A 组中的中、差片率为 40%, 明显高于 B 组的 19%。且 12 份优等 CT 片中 11 份为 B 组。而将腹部外伤与急腹症的 CT 片进行比较, 其影像质量差别不显著。

表 1　两组 CT 扫描质量对照表

	优(%)	良(%)	中(%)	差(%)
A	1(5.0)	11(55.0)	4(20.0)	4(20.0)
B	11(23.5)	27(57.4)	4(8.5)	5(10.6)

3　讨论

腹部 CT 影响扫描质量的主要原因在于呼吸伪影, 但是急诊腹部扫描失败的原因却是移动伪影与呼吸伪影兼有。车祸伤的腹部 CT 检查常因病人不合作产生各种伪影, 最终使 CT 片无法诊断。A 组扫描时的影响因素以呼吸伪影为主, 由于老年人的忍耐力都较差, 扫描前的准备及闭气训练显得尤为重要。

B 组扫描质量差的情况以车祸及各种严重的外伤多见. 病人身上的小金属异物常常因病人搬动困难或疼痛而未去除. 许多外伤病人虽然意识尚在, 但由于疼痛或流血引起惊恐而烦躁不安, 让家属作解释和帮助病人安静往往有一定效果。一些疼痛剧烈或严重外伤的病人难于配合, 则应调整好扫描条件, 尽量缩短检查时间, 与诊断医生配合达到一般诊断要求即可。

急诊 CT 扫描既需要尽快的将病人腹部的检查完成, 同时需要较高质量的 CT 图像, 根据不同的病情和各种情况而采取相应的措施可以提高检查的准确性[1]。

关键词: 腹部 CT; 急腹症

中图法分类号: R445.3　　文献标识码: B

参考文献:

[1] Max P R, Daniel Z S. Impact of abdominal CT on the management of patients presenting to the emergency department with acute abdominal pain [J]. AJR, 2000, 174(5): 1 391—1 396.

[2] 胡军武. 医学数字成像技术[M]. 武汉. 湖北科学技术出版社, 2000. 167.

(编辑　郭建秀)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net